

⑫ 公開特許公報 (A) 平2-223533

⑬ Int.Cl.

A 61 K 47/14
9/16
9/22
47/34成別記号 C
U
D
C7624-4C
7624-4C
7624-4C
7624-4C

⑭ 公開 平成2年(1990)9月5日

審査請求 未請求 請求項の数 14 (全13頁)

⑮ 発明の名称 放出制御性マトリックス剤

⑯ 特願 平1-259674

⑰ 出願 平1(1989)10月3日

優先権主張

⑱ 昭63(1988)11月8日 @日本(JP) ⑯ 特願 昭63-282994

⑲ 昭63(1988)11月21日 @日本(JP) ⑯ 特願 昭63-294379

⑳ 発明者 秋山 洋子 大阪府茨木市春日1丁目16番7-403号
 ㉑ 発明者 堀 郎 秀俊 大阪府豊中市西泉丘1丁目3番7-507号
 ㉒ 発明者 吉岡 稔 大阪府吹田市津雲台5丁目18番D73-106号
 ㉓ 出願人 武田薬品工業株式会社 大阪府大阪市中央区道修町2丁目3番6号
 ㉔ 代理人 弁理士 岩田 弘 外4名

明細書

1. 発明の名称

放出制御性マトリックス剤

2. 特許請求の範囲

- (1) ポリグリセリン脂肪酸エステルまたはそれを含有してなる基質で固体のマトリックスに活性成分が分散しているマトリックス剤。
- (2) ポリグリセリン脂肪酸エステルまたはそれを含有してなる基質で固体のマトリックスに高効成分が分散している細粒剤または顆粒剤。
- (3) マトリックスにマイクロクリスチリングワックスを含有してなる請求項(1)記載のマトリックス剤。
- (4) マトリックスにマイクロクリスチリングワックスを充填してなる請求項(2)記載の細粒剤または顆粒剤。
- (5) コーティングしてなる請求項(2)または(4)記載の細粒剤または顆粒剤。
- (6) 請求項(2)または(5)記載の細粒剤または顆粒剤をカプセルに充填してなるカプセル剤。

(7) 請求項(2)または(5)記載の細粒剤または顆粒剤を打散してなる飲用。

(8) 前項剤を含有してなる請求項(7)記載の飲剤。

(9) ポリグリセリン脂肪酸エステルまたはそれを含有してなる基質で固体のマトリックスに活性成分と水に不溶ないし難溶の固体增量剤が分散している細粒剤または顆粒剤。

(10) ポリグリセリン脂肪酸エステルまたはそれを含有してなる基質で固体のマトリックスに增量性高効成分と水溶性物質とが分散している細粒剤または顆粒剤。

(11) コーティングしてなる請求項(9)または(10)記載の細粒剤または顆粒剤。

(12) 請求項(9)、(10)または(11)記載の細粒剤または顆粒剤をカプセルに充填してなるカプセル剤。

(13) 請求項(9)、(10)または(11)記載の細粒剤または顆粒剤を打散してなる飲用。

(14) 前項剤を含有してなる請求項(13)記載の飲剤。

3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

(54) AGENT WITH RELEASE-CONTROLLED MATRIX
 (11) 2-223533 (A) (43) 5.9.1990 (19) JP
 (21) Appl. No. 64-259674 (22) 3.10.1989 (33) JP (31) 88p.282994 (32) 8.11.1988(I)
 (71) TAKEDA CHEM IND LTD (72) YOKO AKIYAMA(2)
 (51) Int. Cl. A61K47/14,A61K9/16,A61K9/22,A61K47/34

PURPOSE: To obtain a preparation having extremely stable release control, capable of reducing the times of administrations and alleviating side effects by dispersing a medicinal component to a polyglycerin fatty acid ester or a matrix containing the ester solid at normal temperature.

CONSTITUTION: An acidic medicinal component and a water-insoluble or slightly water-soluble solid base or a basic medicinal component and an enteric substance are dispersed into a monoester or polyester of a polyglycerin (e.g. tetraglycerin or hexaglycerin) and 8-40°C, preferably 12-22°C saturated or unsaturated higher fatty acid (e.g. stearic acid, oleic acid or ricinoleic acid), preferably a matrix comprising the polyglycerin fatty acid ester having 300-2,000 molecular weight and 1-15 HLB or a matrix comprising the ester and a lipid (e.g. microcrystalline wax), solid at a normal temperature, having 40-120°C melting point.

⑫ 公開特許公報 (A)

平2-223533

⑬ Int. Cl.⁵A 61 K 47/14
9/16
9/22
47/34

識別記号

府内整理番号

⑭ 公開 平成2年(1990)9月5日

C 7624-4C
U 7624-4C
D 7624-4C
C 7624-4C

審査請求 未請求 請求項の数 14 (全13頁)

⑮ 発明の名称 放出制御性マトリックス剤

⑯ 特願 平1-259674

⑰ 出願 平1(1989)10月3日

優先権主張 ⑯ 昭63(1988)11月8日 ⑯ 日本(JP) ⑯ 特願 昭63-282994

⑯ 昭63(1988)11月21日 ⑯ 日本(JP) ⑯ 特願 昭63-294379

⑯ 発明者	秋山 洋子	大阪府茨木市春日1丁目16番7-403号
⑯ 発明者	堀部 秀俊	大阪府豊中市西泉丘1丁目3番7-507号
⑯ 発明者	吉岡 稔	大阪府吹田市津雲台5丁目18番D73-106号
⑯ 出願人	武田薬品工業株式会社	大阪府大阪市中央区道修町2丁目3番6号
⑯ 代理人	弁理士 岩田 弘	外4名

明細書

1. 発明の名称

放出制御性マトリックス剤

2. 特許請求の範囲

(1) ポリグリセリン脂肪酸エステルまたはそれを含有してなる常温で固体のマトリックスに薬効成分が分散しているマトリックス剤。

(2) ポリグリセリン脂肪酸エステルまたはそれを含有してなる常温で固体のマトリックスに薬効成分が分散している細粒剤または顆粒剤。

(3) マトリックスにマイクロクリスチリンワックスを含有してなる請求項(1)記載のマトリックス剤。

(4) マトリックスにマイクロクリスチリンワックスを含有してなる請求項(2)記載の細粒剤または顆粒剤。

(5) コーティングしてなる請求項(2)または(4)記載の細粒剤または顆粒剤。

(6) 請求項(2)または(5)記載の細粒剤または顆粒剤をカプセルに充填してなるカプセル剤。

(7) 請求項(2)または(5)記載の細粒剤または顆粒剤を打綻してなる錠剤。

(8) 崩壊剤を含有してなる請求項(7)記載の錠剤。

(9) ポリグリセリン脂肪酸エステルまたはそれを含有してなる常温で固体のマトリックスに酸性薬効成分と水に不溶ないし難溶の固体塩基とが分散している細粒剤または顆粒剤。

(10) ポリグリセリン脂肪酸エステルまたはそれを含有してなる常温で固体のマトリックスに塩基性薬効成分と腸溶性物質とが分散している細粒剤または顆粒剤。

(11) コーティングしてなる請求項(9)または(10)記載の細粒剤または顆粒剤。

(12) 請求項(9)、(10)または(11)記載の細粒剤または顆粒剤をカプセルに充填してなるカプセル剤。

(13) 請求項(9)、(10)または(11)記載の細粒剤または顆粒剤を打綻してなる錠剤。

(14) 崩壊剤を含有してなる請求項(13)記載の錠剤。

3. 発明の詳細な説明

「産業上の利用分野」

本発明は安定な放出制御性マトリックス剤に関する。

「従来の技術」

放出制御性(controlled release)とりわけ持続性製剤は、効力を持続させて投与回数をへらす、また、血中濃度の急激な立ち上がりを抑えて副作用を軽減する、血中濃度を長時間一定に保つ等の目的から種々の薬物、方法で検討がなされている。放出制御性製剤には、薬物を含む核の部分が膜によっておおわれたカプセルタイプ、放出制御層中に薬物が分散したマトリックスタイプなどがある。

これら従来の放出制御性製剤は、種々の製剤的工夫を施す必要があるため、錠剤、カプセル剤、あるいは顆粒剤の形をとっている。

「発明が解決しようとする課題」

しかしながら、近年服薬する患者が高齢者、子供なども多いことを考えると、細粒の放出制御性製剤が望まれる。また、服用量調整が容易なことも、細粒剤の利点の一つである。しかし、従来の放出制御性製剤に準じて製造したのでは、安定な

放出制御性製剤特に細粒剤を得ることはできなかつた。そのために今迄に商品化された放出制御性細粒剤はまだない。

「課題を解決するための手段」

そこで本発明者らは、製造法が容易かつ経済的で、人体に有害な溶媒を用いず、溶出速度の調整が容易で服用しやすく、しかも安定な放出制御性マトリックス剤につき種々検討した結果、従来のマトリックス剤では使用されたことのないポリグリセリン脂肪酸エステルまたはそれを含有してなる常温(15~35℃)で固体のマトリックスに薬効成分を分散させてマトリックス剤特に細粒剤または顆粒剤を製造すると、予想外にも安定性、放出制御性とりわけ持続性のみならず経済性、毒性、効果等において極めて優れた理想的な放出制御性マトリックス剤が得られること、さらに上記マトリックス剤の製造において酸性薬効成分と水に不溶ないし難溶の固体塩基とを分散させる、あるいは塩基性薬効成分と腸溶性物質とを分散させると、上記の優れた特性に加えてpH非依存性(胃及び腸

-3-

において一定の速度で薬効成分が溶出する)の放出制御性細粒剤が得られること、得られたマトリックス剤をコーティングすることにより更に安定な放出制御性が得られること、得られたマトリックス剤が商品化に好適であることを見出し、これらに基づいて本発明を完成した。

即ち、本発明は、

- (1)ポリグリセリン脂肪酸エステルまたはそれを含有してなる常温で固体のマトリックスに薬効成分が分散しているマトリックス剤、
- (2)ポリグリセリン脂肪酸エステルまたはそれを含有してなる常温で固体のマトリックスに薬効成分が分散している細粒剤または顆粒剤、
- (3)マトリックスにマイクロクリスチルワックスを含有してなる第(1)項記載のマトリックス剤、
- (4)マトリックスにマイクロクリスチルワックスを含有してなる第(2)項記載の細粒剤または顆粒剤、
- (5)コーティングしてなる第(2)または(4)項記載の細粒剤または顆粒剤、

(6)第(2)または(5)項記載の細粒剤または顆粒剤をカプセルに充填してなるカプセル剤、

(7)第(2)または(5)項記載の細粒剤または顆粒剤を打綻してなる錠剤、

(8)崩壊剤を含有してなる第(7)項記載の錠剤、

(9)ポリグリセリン脂肪酸エステルまたはそれを含有してなる常温で固体のマトリックスに酸性薬効成分と水に不溶ないし難溶の固体塩基とが分散している細粒剤または顆粒剤、

(10)ポリグリセリン脂肪酸エステルまたはそれを含有してなる常温で固体のマトリックスに塩基性薬効成分と腸溶性物質とが分散している細粒剤または顆粒剤、

(11)コーティングしてなる第(9)または(10)項記載の細粒剤または顆粒剤、

(12)第(9)、(10)または(11)項記載の細粒剤または顆粒剤をカプセルに充填してなるカプセル剤、

(13)第(9)、(10)または(11)項記載の細粒剤または顆粒剤を打綻してなる錠剤、

(14)崩壊剤を含有してなる第(13)項記載の錠剤、

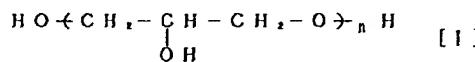
-4-

-5-

-318-

-6-

本発明において用いられるポリグリセリン脂肪酸エステルは、ポリグリセリンと脂肪酸とのエステルである。ポリグリセリンは、「1分子中にn個(環状)～n+2個(直鎖・分枝状)の水酸基と、n-1個(直鎖・分枝状)～n個(環状)のエーテル結合をもった多価アルコール」であり[“ポリグリセリンエステル”阪本薬品工業株式会社編集、発行(1986年5月2日)第12頁]、たとえば式



[式中、nは重合度を示す。]で表わされるもの等が用いられ、nとしては通常2～50、好ましくは4～20の整数が用いられる。この様なポリグリセリンの具体例としては、たとえばジグリセリン、トリグリセリン、テトラグリセリン、ペンタグリセリン、ヘキサグリセリン、ヘプタグリセリン、オクタグリセリン、ノナグリセリン、デカグリセリン、ペンタデカグリセリン、エイコサグリセリン、トリアコンタグリセリン等が用いられ、特にたとえばテトラグリセリン、ヘキサグリセリ

ン、デカグリセリン等が繊用される。また、脂肪酸としては、たとえば炭素数8～40、好ましくは12～22の饱和または不饱和高級脂肪酸等を用いることができる。この様な脂肪酸としては、たとえばパルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、リノール酸、リノレン酸、ミリスチン酸、ラウリン酸、リシノール酸、カブリル酸、カブリン酸、ベヘニン酸等が用いられ、とりわけたとえばステアリン酸、オレイン酸、ラウリン酸、リシノール酸等が繊用される。ポリグリセリン脂肪酸エステルは、上記のごときポリグリセリンと脂肪酸とのモノエステルまたはポリエステルが用いられる。この様なポリグリセリン脂肪酸エステルは、分子量が通常200～5000、好ましくは300～2000であり、HLB(hydrophilic-lipophile balance; 親水性親油性バランス)が通常1～22、好ましくは1～15のものが用いられる。また、ポリグリセリン脂肪酸エステルは、用いられる薬効成分により適宜選択することができ、たとえば薬効成分を0.0001～5g/瓶、

好ましくは0.0001～1g/瓶加温溶融させることができるもの用いてよい。ポリグリセリン脂肪酸エステルの具体例としては、たとえばカブリル酸ジ(トリ)グリセリド、カブリン酸ジ(トリ)グリセリド、カブリル酸モノ(デカ)グリセリド、ラウリン酸モノ(デカ)グリセリド、ラウリン酸モノ(ヘキサ)グリセリド、ラウリン酸モノ(テトラ)グリセリド、オレイン酸ジ(トリ)グリセリド、オレイン酸ジ(テトラ)グリセリド、リノール酸ジ(トリ)グリセリド、リノール酸ジ(テトラ)グリセリド、リノール酸(ヘプタ)グリセリド、ステアリン酸モノ(デカ)グリセリド、ステアリン酸デカ(デカ)グリセリド、ステアリン酸モノ(テトラ)グリセリド、ステアリン酸モノ(ヘキサ)グリセリド、ステアリン酸セスキ(ヘキサ)グリセリド、ステアリン酸トリ(ヘキサ)グリセリド、オレイン酸セスキ(デカ)グリセリド、オレイン酸ベンタ(ヘキサ)グリセリド、オレイン

酸モノ(ヘキサ)グリセリド、ラウリン酸モノ(ヘキサ)グリセリド、オレイン酸モノ(デカ)グリセリド、オレイン酸デカ(デカ)グリセリド、ラウリン酸モノ(デカ)グリセリド、ステアリン酸トリ(テトラ)グリセリド、ステアリン酸ベンタ(テトラ)グリセリド、オレイン酸モノ(テトラ)グリセリド、オレイン酸ベンタ(テトラ)グリセリド、ラウリン酸モノ(テトラ)グリセリド、バクミチン酸モノ(デカ)グリセリド、バクミチン酸デカ(デカ)グリセリド、バクミチン酸モノ(ヘキサ)グリセリド、バクミチン酸セスキ(ヘキサ)グリセリド、バクミチン酸トリ(ヘキサ)グリセリド、バクミチン酸ベンタ(ヘキサ)グリセリド、バクミチン酸モノ(テトラ)グリセリド、バクミチン酸トリ(テトラ)グリセリド、バクミチン酸ベンタ(テトラ)グリセリド等の1種または2種以上の混合物が用いられ、好ましくはたとえばステアリン酸ベンタ(テトラ)グリセリド(たとえば阪本薬品(株)製のPS-310等)、ステアリン酸モノ(テトラ)グリセリド(たとえば阪本薬品(株)製のMS-310等)、ステ

アリン酸ベンク(ヘキサ)グリセリド(たとえば日本薬品(株)製のPS-500等)、ステアリン酸セスキ(ヘキサ)グリセリド(たとえば日本薬品(株)製のSS-500等)、ステアリン酸モノ(デカ)グリセリド等が繊用される。とくに、ポリグリセリン脂肪酸エステルがステアリン酸モノ(デカ)グリセリドである場合には薬効成分の吸収が良好でかつ安定な放出制御性が得られる。これらポリグリセリン脂肪酸エステルの使用量は、目的が達成される限り特に限定されないが、通常重量換算で薬効成分の約0.001~10000倍、好ましくは0.001~50倍、より好ましくは0.005~5倍である。

また、本発明においては、ポリグリセリン脂肪酸エステルを含有してなる常温で固体のマトリックスが用いられる。このマトリックスには、上記で述べたごときポリグリセリン脂肪酸エステルを上記の使用量含有させるのがよい。本発明におけるマトリックスは、常温で固体であって特に融点30~150°C好ましくは40~120°Cのもの

が用いられる。このマトリックスには、ポリグリセリン脂肪酸エステルに加えてたとえば脂質等を含有させることにより一層好ましい結果を得ることができる。この様な脂質としては、製剤上許容しうる水不溶性物質であり医薬の溶出速度を調整する作用を有するものが用いられ、好ましくは軟化点または融点として40~120°Cより好ましくは40~90°Cを有する脂質が用いられる。脂質の具体例としては、たとえば硬化油(たとえばヒマシ油、綿実油、大豆油、菜種油、牛脂等)、蜜ロウ、カルナバロウ、鯨ロウ、レシチン、パラフィン、マイクロクリスチルワックス、たとえばステアリン酸、パルミチン酸等の脂肪酸またはその塩(たとえばナトリウム塩、カリウム塩等)、たとえばステアリルアルコール、セチルアルコールなどの脂肪アルコール、グリセライドなどが用いられ、とりわけたとえば硬化綿実油、硬化ヒマシ油、硬化ダイズ油、カルナバロウ、ステアリン酸、ステアリルアルコール、マイクロクリスチルワックス等が繊用される。脂質の使用量は、目

的に支障の範囲で使用されることができ、通常重量換算で薬効成分の約0.01~100倍好ましくは1~20倍である。

本発明における常温で固体のマトリックスには、特に支障のない限り、一般にマトリックス剤特に細粒剤または顆粒剤の製造に用いられる添加剤を適宜使用することができる。例えば乳糖、コーンスター、アビセル、粉糖、ステアリン酸マグネシウム等の賦形剤、たとえばでんぶん、ショ糖、ゼラチン、アラビアゴム末、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロビルメチルセルロース、ポリビニルビロリドン等の結合剤、たとえばカルボキシメチルセルロースカルシウム、レーヒドロキシプロビルセルロース等の崩壊剤、その他着色剤、着味剤、吸着剤、防腐剤、湿润剤、帯電防止剤、崩壊延長剤等を適宜添加できる。

薬効成分としては、比較的融点の高い(たとえば約121°C以上)医薬、たとえば塩酸フェニルプロパノールアミン、マレイン酸クロルフェニラ

ミン、塩酸フェニレフリン、テオフィリン、カフェイン、塩酸プロカインアミド、スルファニルアミド、セファレキシン、アンピシリソ、モルシドミン、インドメタシン、スルフィソキサゾール、スルファダイアジン、ディアゼパム、バルプロ酸、硫酸キニジン、アスピリン、3,4-ジヒドロ-2,8-ジイソプロビル-3-チオキソ-2H-1,4-ベンズオキサジン-4-アセティックアシド(以下"AD-5467"と称する)、塩酸デラブリル、イブリフラボン、トレビクトン等や、比較的融点の低い(約0~120°C、好ましくはたとえば約40~120°C)医薬、たとえば硝酸イソソルバイド、ケトプロフェン、シクランデレート、イデベノン、2-(12-ヒドロキシドデカ-5,10-ジイニル)-3,5,6-トリメチル-1,4-ベンゾキノン(以下"AA-861"と称する)などが用いられるほか、たとえばインスリン、パソブレッサン、インターフェロン、IL-2、ウロキナーゼ、a.FGF、b.FGFなどのペプチド、タンパク等も薬効成分として用いるこ

とができ、本発明のマトリックス剤ではこれら医薬を徐々に消化管中で溶解または(および)吸収させることができる。

これら薬効成分はその性質により消化管内における溶解性、吸収部位などが異なる。一般的に塩基性薬効成分は、酸性側では溶解性がますがアルカリ側では溶解性は低下するので、最初に通過する胃では酸性のため薬効成分の溶出ははやいが中性～弱アルカリ性の腸では溶出がおそい。また、酸性薬効成分は、アルカリ側では溶解性がますが酸性側では溶解性は低下するので、中性～弱アルカリ性の腸では溶出がはやいが最初に通過する胃では酸性のため溶出はおそい。そこで胃および腸の両方において一定の速度で薬効成分の溶出が行われるように、pHとは無関係にてきせつな溶出を保持するため、本発明においては、ポリグリセリン脂肪酸エステルまたはそれを含有してなる常温で固体のマトリックスに、酸性薬効成分と水に不溶ないし難溶の固体塩基とを分散させる、あるいは塩基性薬効成分と腸溶性物質とを分散させる

ことを行ってもよい。

ここにおいて、酸性薬効成分は水溶液が酸性(たとえばpH 1.5以上ないし7.0未満、好ましくは2.0～6.8)を示すものあるいは塩基性(たとえばカルボキシル基等)を有するものであり、たとえばインドメタシン、サリチル酸、AD-5467、トレビブトン、アモキサノクス、アスピリン、バルプロ酸、ケトプロフェン、イブプロフェン、エビネフリン、ハロペリドール、レセルビン、アスコルビン酸、アセトアミノフェン、プロベネシド等が用いられ、特にAD-5467、トレビブトン、インドメタシン等が繁用される。固体塩基は、水に不溶ないし難溶(水に対する溶解度は37°Cで0.1g/mmol以下好ましくは0.001g/mmol以下)のものが用いられるが、溶解度の低いほうが好ましい結果が得られる。この様な固体塩基としては、たとえば酸化マグネシウム、水酸化マグネシウム、ケイ酸マグネシウム、炭酸マグネシウム、ケイ酸アルミニウム、水酸化アルミニウム、ケイ酸(サイロイド、エアロシル)、メタケイ酸ア

-15-

-16-

ルミン酸マグネシウム(ノイシリン)、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸アルミニウム、ステアリン酸ナトリウムなどの周期表第I、II、III族の金属の酸化物、水酸化物、無機酸塩または有機酸塩などの1種又は2種以上が用いられる。固体塩基の粒径は通常50μm以下好ましくは0.05～20μmである。固体塩基の使用量は全重量に対して通常1～80重量%、好ましくは1～50重量%、より好ましくは10～30重量%である。

また、塩基性薬効成分は、その水溶液が塩基性(たとえばpH 7.0～13.0、好ましくは7.0～10.5)を示すものあるいは塩基性基(たとえばアミノ基等)を有するものであり、たとえばビンポセチン(vinpocetine)、エスタゾラム、アセタゾールアミド、ババベリン、トルブタミド、アセトヘキサミド、テオフィリン、ベラパミル、キニジン、プロブラノロール、モルフィン、エフェドリン、スコボラミン、クロルプロマジン、塩酸マニジピン等が用いられ、特にたとえばビンポセ

チン、アセタゾールアミド等が繁用される。そして、腸溶性物質としては、胃ではほとんど溶けなくて腸で始めて溶けるものが用いられるが、特に微粉末(1.0～0.05μm)のものを用いると好結果が得られる。この様な腸溶性物質としては、高分子(分子量30,000～500,000、好ましくは70,000～400,000)で酸性の化合物であってもよく、たとえばヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、セルロースアセテートフタレート、カルボキシメチルエチルセルロース(CMCAQ[®]:興人社製)、メタアクリル酸メタアクリル酸メチルコポリマー(オイドラギット[®](Eudragit) L100-55, オイドラギット L100, オイドラギット S100:レーム ファルマ"Boehringer Pharma"社製、西ドイツ)などの酸性高分子の1種又は2種以上が用いられ、特にたとえばオイドラギット L100-55等が繁用される。腸溶性物質の粒径は通常50μm以下好ましくは0.05～10μmである。

腸溶性物質は全重量に対して通常1～80重量%、好みしくは1～50重量%、より好みしくは10～30重量%である。

本発明のマトリックス剤においては上記のごとき酸性薬効成分及び塩基性薬効成分を含む薬効成分は、マトリックス剤全体の0.005～75重量%好みしくは0.01～50重量%含有させる。

本発明のマトリックス剤は、ポリグリセリン脂肪酸エステルまたはそれを含有してなる常温で固体のマトリックスに薬効成分を分散(以下固形のみならず液状の分散も含む)させてマトリックス特に細粒または顆粒にする、あるいはポリグリセリン脂肪酸エステルまたはそれを含有してなる常温で固体のマトリックスに酸性薬効成分と水に不溶ないし難溶の固体塩基とを分散させてマトリックス特に細粒または顆粒にする、あるいはポリグリセリン脂肪酸エステルまたはそれを含有してなる常温で固体のマトリックスに塩基性薬効成分と腸溶性物質とを分散させてマトリックス特に細粒または顆粒にすることにより製造することができ

る。たとえばポリグリセリン脂肪酸エステルまたはそれと常温で固体のマトリックスを作りうる上記のごとき添加剤とを加温(40～150℃好みしくは50～110℃)熔融したものに、薬効成分、あるいは酸性薬効成分と水に不溶ないし難溶の固体塩基、あるいは塩基性薬効成分と腸溶性物質を適量加えて分散させた後に冷却し、マトリックス特に細粒または顆粒とする等によって本発明の安定な放出制御性マトリックス剤特に細粒剤または顆粒剤を得ることができる。ポリグリセリン脂肪酸エステルを加温熔融する際に上記の脂質、添加剤と一緒に加温熔融させてもよく、また別々に加温熔融した後に混合してもよい。また、薬効成分と共に添加剤の粒子を加えることもできる。公知の造粒機等を用いて目的の細粒(通常500～10μmの粒子75重量%以上、500μm以上の粒子5重量%以下、10μm以下の粒子10重量%以下であり、好みしくは500～105μmの粒子75重量%以上、500μm以上の粒子5重量%以下、74μm以下の粒子10重量%以下

-19-

-20-

である)、顆粒剤(たとえば1410～500μmの粒子90重量%以上、177μm以下の粒子5重量%以下である)等のマトリックス剤にすることができる。細粒剤を製造する場合は冷却下に細粒にするのが特によく、たとえば噴霧冷却、特にスプレーチーリング等を行うことにより球形の細粒剤を得るのが好みしい。スプレーチーリングは、たとえば通常10～6,000回転/分、好みしくは900～6,000回転/分、より好みしくは1,000～3,000回転/分の高速回転ディスク(たとえば直径5～10cm、好みしくは10～20cmの平滑円盤等であり、たとえばアルミ製円盤等)の上に一定流速(2～200g/分、好みしくは5～100g/分)で滴下する等により行うことができる。

本発明のマトリックス剤特に細粒剤又は顆粒剤は、たとえば表面改質、味のマスキング、腸溶性などの目的のため自体公知の方法でコーティングしたマトリックス剤としてもよい。そのコーティング基剤としては、たとえばヒドロキシプロピル

メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、粉糖、ポリオキシエチレングリコール、ツイーン80、ブルロニックF68、ヒマシ油、セルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシメチルセルロースアセテートサクシネート、アクリル酸系ポリマー(オイドラギットL100-55, L-100, S-100, レーム ファルマ社製, 西ドイツ), カルボキシメチルエチルセルロース、ポリビニルアセチル、ジエチルアミノアセテート、ワックス類等のほか、タルク、酸化チタン、ベンガラ等の色素が用いられ、これら単独あるいは2種以上を組みあわせて一層あるいは二層にコーティングしてもよい。コーティングには、自体公知の方法が採用される。すなわちパンコーティング法、流動コーティング法、転動コーティング法などにより、コーティング基剤を水あるいは有機溶媒に分散あるいは溶解したものをたとえばスプレーする等により行なう。細粒剤は通常25～70℃好み

-21-

—322—

-22-

ましくは25~40℃でコーティングされるのがよい。

本発明の放出制御性マトリックス剤は細粒又は顆粒の形態が好ましいが、医療機関や服用者の便宜から、錠剤が求められる場合には、上記のごとくして得られるマトリックス剤特に細粒剤又は顆粒剤を、必要ならば賦形剤(とりわけ上記のごとき崩壊剤等)と共に常法に従ってたとえば0.2~2.0トン/cm³好ましくは0.2~1.0トン/cm³で打錠することにより錠剤を製することもでき、又細粒剤又は顆粒剤を常法によりカプセルに充填することによりカプセル剤とすることもできるが、これら錠剤、カプセル剤は本発明のマトリックス剤特に細粒剤又は顆粒剤と同じ優れた効果を有し、安定な放出速度を示す放出制御性錠剤又はカプセル剤が得られるが、この錠剤又はカプセル剤又は本発明の範囲に含まれる。

かくして得られる本発明のマトリックス剤の細粒剤、顆粒剤、錠剤及びカプセル剤等は、一般的の細粒剤、顆粒剤、錠剤及びカプセル剤と同様にし

-23-

後述の実施例における溶出速度の測定は次に示した方法によって行なった。すなわち、第十一改正日本薬局方(以下日局11と略記する。)の溶出試験法の第2法(パドル法)に準じて、界面活性剤を添加した溶出液900ml中、パドル回転数100rpmで行い、経時的にサンプリングし、ろ過した液の吸光度から溶出率を算出した。

実施例1

ステアリン酸ベンタ(テトラ)グリセリド(阪本薬品(株)製:PS-310⁽¹⁾)80gを90℃に加温、融解し、20gのテオフィリンを投入して30分間攪拌し分散させた。これを90℃に加温し、2000rpmで回転している直径15cmのアルミ製ディスクに20g/分で滴下し、42メッシュの篩を通過し60メッシュの篩を通過しない(以下42/60メッシュと略記する)ところの球形の細粒剤を得た。

実施例2

ステアリン酸モノ(テトラ)グリセリド(阪本薬

て用いることができ、たとえば薬効成分の対象患者(人、家畜、実験用動物等の哺乳動物)に経口的に投与すること等により使用できる。

「作用」

本発明のマトリックス剤の細粒剤、顆粒剤、錠剤及びカプセル剤は、医薬(薬効成分)の放出速度の変化しない極めて安定な放出制御性を有しており、長期間の保存後においても医薬の放出パターンにはほとんど変化がないほか、薬物の味、臭いをマスキングすることもでき、薬物の溶出速度が制御し易い、適用薬物の範囲が広い、製造時には有機溶媒を必要とせず、製造過程で大気汚染を生じることなく、製剤に残留溶媒の危険性及び静電気の発生もなく、製造工程が簡便で特別な装置も必要とせず、従って放出制御性製剤としては理想的なものである。

「実施例」

つぎに実施例をあげて本発明を更に詳しく説明するが、本発明はかかる実施例のみに限定されるものではない。

-24-

品(株)製:MS-310⁽²⁾、以下“MS-310”と略称する。)37.5gと硬化綿実油42.5gとを90℃で加温、融解し、テオフィリン20gを投入して30分間攪拌分散させた以外は実施例1と同様にして(即ちスプレーチーリング“Spray Chilling”して)42/60メッシュ球形の細粒剤を得た。

実施例3

MS-310	25g
硬化綿実油	55g
テオフィリン	20g

を用いて実施例2と同様にしてスプレーチーリングし42/60メッシュの球形の細粒剤を得た。

実施例4

MS-310	125g
硬化綿実油	67.5g
テオフィリン	2.0g

を用いて実施例2と同様にしてスプレーチーリングし42/60メッシュの球形の細粒剤を得た。

実施例5

-25-

MS-310

20g

硬化綿実油

40g

AD-5467

40g

を用いて実施例2と同様にしてスプレーチリングし32/42メッシュの球形の細粒剤を得た。

実施例6

MS-310

1g

硬化綿実油

109g

テオフィリン

90g

を用いて実施例2と同様にしてスプレーチリングし42/60メッシュの球形の細粒剤を得た。

実施例7

MS-310 1g、乳糖45g及び硬化綿実油110gを90℃で加温、融解し、テオフィリン45gを投入して30分間攪拌分散させた以外は実施例1と同様にしてスプレーチリングし42/60メッシュの球形の細粒剤を得た。

実施例8

MS-310

1g

ステアリルアルコール

100g

-27-

の球形の細粒剤を得た。

実施例12

MS-310 7g、硬化綿実油21gを90℃で加温、融解し、AD-5467 5g、水酸化マグネシウム10gを投入して30分間攪拌分散させた後、実施例1と同様にしてスプレーチリングして42/60メッシュの球形の細粒剤を得た。

実施例13

水酸化マグネシウム10gの代りに合成ケイ酸アルミニウム10gを用いた以外は、実施例12と同様にして42/60メッシュの球形の細粒剤を得た。

実施例14

ステアリン酸ベンタ(テトラ)グリセリド(日本薬品(株)製: PS-310)91gを加温(90℃)融解し、9gのイデベノンを投入して90℃に保って30分間攪拌し融解させた。実施例1と同様にして60/80メッシュの細粒剤を得た。

比較例として硬化綿実油91gと9gのイデベノンを用いて上記と同様にして42/60メッシュ

AD-5467

100g

を用いて実施例2と同様にしてスプレーチリングし48/60メッシュの球形の細粒剤を得た。

実施例9

実施例8で得られた細粒剤200g、アビセル75g、ECG505(崩壊剤:ニチリン化学社製)25g、ステアリン酸マグネシウム0.9gを混合し、直徑11mmの杵(曲率半径15R)で0.2トントン/cm²で打鍛して錠剤を得た。

実施例10

MS-310 5g、硬化綿実油20gを90℃で加温、融解し、ピンボセチン1g、オイドラギットL100-55 15gを投入して30分間攪拌分散させた後、実施例1と同様にしてスプレーチリングし42/60メッシュの球形の細粒剤を得た。

実施例11

MS-310 3g、硬化綿実油20g、ピンボセチン1g及びオイドラギット L100-55を用いて、実施例10と同様にして42/60メッ

-28-

の細粒剤を得た。40℃に保存した場合のこれら細粒剤からの溶出率(%:以下断りない場合%は重量%を示す)を表1に示した。

表1

		時 間					
溶出率%		1	2	3	4	5	6
PS-310を用いた細粒剤	製造直後	55.7	74.2	85.7	93.9	99.3	102.6
	40℃1ヶ月	60.8	73.3	82.2	88.6	92.9	96.5
硬化綿実油を用いた細粒剤	製造直後	61.4	74.1	82.8	89.2	94.1	97.2
	40℃1ヶ月	38.0	44.0	58.0	61.0	68.0	74.0

この表1より、硬化綿実油を用いて得られた細粒剤からのイデベノンの40℃、1ヶ月後の溶出率は速くなっているのに比べ本発明のPS-310を用いた細粒剤からの溶出率は製造直後にくらべ40℃、1ヶ月後も変化は小さく更に2ヶ月後も変化していないので本発明の細粒剤の持続性が安定であることが明らかにされる。

実施例15

ステアリン酸ベンタ(テトラ)グリセリド(日本

薬品(株)製: PS-310) 7.5 g, ステアリン酸モノ(テトラ)グリセリド(阪本薬品(株)製: MS-310) 5 gを加温(90°C), 融解させ、トレピブトン 10 g, 酸化マグネシウム 30 gを投入し 80°C に保って 30 分攪拌し分散させ、実施例 1 と同様にして 42/60 メッシュの球形の細粒剤を得た。日局 11 記載の I 液, II 液および pH 5 中での溶出率を表 2 に示す。

表 2

溶出率(%)	時 間					
	1	2	3	4	5	6
I 液(pH1.2)	19.4	29.4	37.1	43.8	50.0	54.7
pH 5	28.7	36.3	45.6	55.1	63.8	70.1
II 液(pH6.8)	29.5	37.6	45.5	52.9	60.7	66.8

この表 2 より、本発明の細粒剤は、広い pH 範囲においてほぼ同じ速度で薬物を放出するので、安定な放出制御性を示す細粒剤であることがわかる。

さらに、実施例 1 5 で得られた細粒剤を 40°C, 4 カ月保存した後の I 液および II 液中での溶出率

を表 3 に示す。

表 3

I 液中

時間	1	2	3	4	5	6
溶出率	19.4	29.4	37.1	43.8	50.0	54.7
製造直後	18.9	30.0	38.1	44.2	49.2	53.7

II 液中

時間	1	2	3	4	5	6
溶出率	29.5	37.6	45.5	52.9	60.7	66.8
40°C 4カ月	28.9	37.1	45.1	53.2	60.5	66.4

この表 3 より、本発明の細粒剤の放出制御性は、40°C, 4 カ月間の保存後でも製造直後と変わらない溶出率を示すことにより、極めて安定であることが分る。

実施例 1 6

ステアリン酸ベンタ(テトラ)グリセリド(阪本薬品(株)製: PS-310) 7.5 g, ステアリン酸モ

ノ(テトラ)グリセリド(阪本薬品(株)製: MS-310) 20.8 g を加温(90°C), 融解し、ピンボセチン 4 g およびオイドラギット L 100-55(レーム ファルマ社製、西ドイツ) 60 g を投入し 80°C に保って 30 分攪拌し分散させ、実施例 1 と同様にして 42/60 メッシュの球形の細粒剤を得た。日局 11 記載の I 液および II 液(以下 "I 液"、"II 液" と略称する)中での溶出を表 4 に示す。

表 4

溶出率(%)	時 間					
	1	2	3	4	5	6
I 液(pH1.2)	43.4	63.2	75.1	83.5	89.8	95.1
II 液(pH6.8)	48.9	64.7	71.5	75.4	79.1	83.6

この表 4 より、本発明の細粒剤は、pH の異なる環境においても同じ速度で薬物を放出することから、安定な放出制御性を示す細粒剤であることがわかる。

実施例 1 7

ステアリン酸ベンタ(テトラ)グリセリド(阪本薬品(株)製: PS-310) 7.5 g, ステアリン酸モノ(テ

トラ)グリセリド(阪本薬品(株)製: MS-310) 2.1 g を加温(90°C), 融解し、ピンボセチン 4 g およびオイドラギット L 100-55(レーム ファルマ社製、西ドイツ) 60 g を投入し 80°C に保って 30 分攪拌し分散させ、実施例 1 と同様にして 42/60 メッシュの球形の細粒剤を得た。I 液, II 液に 40°C で 2 週間及び 4 ケ月間保存した時の溶出率を表 5 に示す。

表 5

I 液中の溶出率

時間	1	2	3	4	5	6
保存期間	36.5	56.4	69.0	77.5	84.4	89.8
製造直後	41.6	61.4	73.1	81.5	87.9	92.6
40°C 2週	52.5	66.5	81.0	87.0	91.6	96.4

II 液中の溶出率

時間	1	2	3	4	5	6
保存期間	57.7	73.8	79.3	82.5	85.9	88.5
製造直後	55.6	69.3	75.1	79.8	83.6	87.1
40°C 2週	58.7	72.1	84.4	87.4	92.0	92.3

この表5より、本発明の細粒剤は、40°C、2週後においても製造直後と変わらない安定な放出制御性細粒剤であり、その安定性は更に40°C、4ヶ月後も変化しないことが分る。

実施例18

ステアリン酸ペンタ(テトラ)グリセリド(阪本薬品(株)製: PS-310)7.5g、ステアリン酸モノ(テトラ)グリセリド(阪本薬品(株)製: MS-310)2.5gを加温(90°C)、融解し、AD-5467 10gを投入し90°に保って30分間攪拌し分散させ、実施例1と同様にして42/80メッシュの細粒を得た。

実施例19

ステアリン酸ペンタ(テトラ)グリセリド(阪本薬品(株)製: PS-310)5.2g、ステアリン酸モノ(テトラ)グリセリド(阪本薬品(株)製: MS-310)4gを加温(90°C)、融解し、AD-5467 10gおよび水酸化マグネシウム160gを投入し90°に保って30分間攪拌し分散させ、実施例1と同様にして42/60メッシュの球形の細粒剤を得た。

-35-

細粒剤を得た。

実施例21

AD-5467	40g
PS-310	216g
MS-310	8g
水酸化マグネシウム	160g

を用いて実施例20と同様にして60/80メッシュの球形の細粒剤を得た。実施例20と21で得た細粒剤のI液、II液中の溶出率を表7に示した。また実施例20と21で得られたAD-5467含有細粒剤及び比較として5v/v%アラビアゴム水懸濁液にAD-5467を4mg/ml溶かした液をそれぞれ1群4匹のラット(SD系ラット、8週令雄)に投与した。投与量はいずれもAD-5467として10mg/kgで絶食下に投与し、血中濃度を測定し表7に示した。

得られた細粒剤をI液、II液で40°Cに保存した後の溶出率を表6に示した。

表6

溶出率(%)	時 間					
	1	2	3	4	5	6
I液 製造直後	54.1	69.8	77.6	91.1	96.7	99.5
	40°C1ヶ月	48.1	60.1	76.1	88.1	96.3
II液 製造直後	46.5	65.6	77.0	83.2	86.9	88.2
	40°C1ヶ月	47.3	70.5	80.7	86.1	86.4

この表6より、本発明の細粒剤は、40°C、1ヶ月後においても製造直後と変わらない溶出率を示す安定な放出制御性細粒剤であることが分る。

実施例20

ステアリン酸ペンタ(テトラ)グリセリド(阪本薬品(株)製: PS-310)19.2g、ステアリン酸モノ(テトラ)グリセリド(阪本薬品(株)製: MS-310)3.2gを加温(90°C)、融解し、AD-5467 7gおよび水酸化マグネシウム160gを投入し90°に保って30分間攪拌して分散させ、実施例1と同様にして42/60メッシュの球形の

-36-

表7

溶出率(%)	時 間					
	1	2	3	4	5	6
実施例20 I液	66.5	89.3	97.5	100.0	100.0	100.0
	" II液	76.7	88.5	90.5	90.3	90.6
実施例21 I液	36.6	50.0	58.8	65.9	71.7	76.3
	" II液	36.8	48.4	71.8	78.5	81.8

この表7より、本発明の細粒剤は、pHの異なる環境においてもほぼ同じ速度でAD-5467が溶出し、またポリグリセリン脂肪酸エステルの組成比を変えることによってpHに影響されずにしかも速く溶出する細粒剤(実施例21)や遅く溶出する細粒剤(実施例20)に製造できることが分る。

表8

血中濃度 μg/ml	時 間						
	0.25	0.5	1	1.5	2	3	5
実施例20	0.75	2.30	3.14	2.22	1.19	0.52	0.53
" 21	0.16	0.78	0.88	1.12	1.23	0.79	0.57
5v/v%アラビアゴム水懸濁液	5.97	2.85	1.38	0.70	0.41	0.20	0.13

-37-

—326—

-38-

この表8は、AD-5467含有5%アラビアゴム水懸濁液を投与した場合は、15分でAD-5467の血中濃度はピークとなり急速に低下するのに比べて、本発明の実施例20の細粒剤の場合には1時間後に、実施例21の細粒剤の場合では2時間後にピークがあり本発明の細粒剤がすぐれた放出制御性を有していることを示している。

実施例22

ステアリン酸モノ(デカ)グリセリド(阪本薬品(株)製)9.2gを加温(90℃)融解し、イブリフラボン1.8gを投入し、90℃に保って30分間攪拌し、分散させ、実施例1と同様にして42/60メッシュの球形の細粒剤を得た。この細粒剤を絶食下ビーグル犬(1才雄、約1.0kg)4頭の各々にイブリフラボンとして200mgを経口投与してイブリフラボンの主代謝物である7-ヒドロキシ-3-フェニル-4H-1-ベンゾピラン-4-オン(7-hydroxy-3-phenyl-4H-1-benzopyran-4-one)の血中濃度を測定して表9に示した。対照としてイブリフラボン200mg

を5%アラビアゴム水懸濁液30mlに分散したもの(以下“サスペンション”と略す。)を用いた。

表9

血中濃度 ng/ml

	時 間							
	0.25	0.5	1	1.5	2	3	5	7
実施例22	43.1	120.7	198	187.1	209.2	219.5	125.7	121.7
サスペンション	0.1	7.2	10.3	21.9	33.0	25.0	32.1	25.6

この表9より、実施例22で得られた本発明の細粒剤からのイブリフラボンの吸収は、サスペンションにくらべ約10倍高くしかも持続していることが分る。

実施例23

(1)ステアリン酸ベンタ(テトラ)グリセリド(阪本薬品(株)製: PS-310)860g, ステアリン酸モノ(テトラ)グリセリド(阪本薬品(株)製: MS-310)10gを加温(90℃)融解し、塩酸フェニルプロパノールアミン90gを投入して90℃に保ち、30分間攪拌して実施例1と同様にして30/

-39-

42メッシュの球形の細粒剤を得た。

(2)上記(1)で得た細粒剤300gを流動層乾燥機(FD-3S: 富士産業)に入れ吸気温度45℃、品温35℃にコントロールしてヒドロキシプロピルメチルセルロース(TC-5R: 信越化学(株))の5%水溶液を噴霧してコーティング細粒剤を得た。実施例23(1)と(2)で得た細粒剤からのフェニルプロパノールアミンの水中での溶出率を表10に示す。

表10

溶出率

時間	1	2	3	4
実施例23 細粒	22.9	31.3	37.8	38.6
" 24 ヒドロキシプロピルメチルセルロース	18.8	27.0	33.5	34.9

この表10より、本発明の細粒剤はコーティングした後も、もとの細粒剤とほぼ同じ溶出率を示し、安定な放出制御性を有していることが分る。

実施例24

-40-

(1)ステアリン酸ベンタ(テトラ)グリセリド(阪本薬品(株)製: PS-310)800g, ステアリン酸モノ(テトラ)グリセリド(阪本薬品(株)製: MS-310)100gを加温(90℃)融解し、カフェイン10gを投入して90℃に保って30分間攪拌し、分散させて、実施例1と同様にして42/60メッシュの球形の細粒剤を得た。

(2)上記(1)で得た細粒剤250gを流動層乾燥機(FD-3S: 富士産業)に入れ吸気温度45℃、品温35℃にコントロールし、ヒドロキシプロピルメチルセルロースの5%エタノール溶液を噴霧してコーティング細粒剤を得た。

実施例25

実施例24の(1)で得た細粒剤100g, アビセル90g, カルボキシメチルセルロースナトリウム(FMC-旭化成工業(株), Ac-Di-Sol)10g, ステアリン酸マグネシウム0.6gを混合し直径10mmの杵(平面)で0.2ton/cm²で打綻し、錠剤を得た。

実施例24で得た細粒剤と実施例25で得た錠

-41-

剤からのカフェインの溶出率を表11に示す。

表11

溶出率(%)	時間					
	1	2	3	4	5	6
細粒 コーティング後錠剤	16.1	24.5	38.4	38.3	43.8	46.5
	17.2	27.8	36.7	45.5	48.9	51.4

この表11より、本発明の細粒剤をコーティングし打錠した錠剤(実施例25)からのカフェインの溶出は、打錠前の細粒剤(実施例24)からと同じ速度で溶出すること、及び両製剤共に安定な放出制御性を示すことが分る。

実施例26

ステアリン酸ベンタ(テトラ)グリセリド(日本薬品(株)製: PS-310)6.4 g、ステアリン酸モノ(テトラ)グリセリド(日本薬品(株)製: MS-310)1.6 gを加温(90°C)、融解し、塩酸デラブリル2.0 gを投入し70°Cに保って30分間搅拌し、分散させて、実施例1と同様にして60/80メッシュの球形の細粒剤を得た。得られた細粒剤からの塩酸デラブリルの溶出率を表13に示した。また、

-43-

得られた細粒剤を塩酸デラブリルとして2.0 mg/kgをラットに絶食下投与して、薬効を示す塩酸デラブリルの代謝物である、ジカルボン酸体[N-[N-[(S)-1-カルボキシ-3-フェニルプロピル]-L-アラニル]-N-インダン-2-イル]グリシン(N-[N-[(S)-1-carboxy-3-phenylpropyl]-L-alanyl]-N-indan-2-yl)glycine]の血中濃度を表14に示した。対照として5%アラビアゴム水懸濁液に塩酸デラブリルを4 mg/ml溶かした液を用いた。

表13

溶出率(%)	時間					
	1	2	3	4	5	6
60/80メッシュ 細粒剤	48.3	74.1	85.5	90.1	92.3	93.0

この表13より、本発明の60/80メッシュの細粒剤は良好な持続性の溶出を示すことが分る。

-44-

時間	60/80メッシュ 細粒剤						
	塩酸デラブリルの5%アラビアゴム水懸濁液						
0.25	0.881	0.816	0.785	0.647	1.07	0.387	0.115
0.5	0.881	0.816	0.785	0.647	1.07	0.387	0.115
1	0.881	0.816	0.785	0.647	1.07	0.387	0.115
1.5	0.881	0.816	0.785	0.647	1.07	0.387	0.115
2	0.881	0.816	0.785	0.647	1.07	0.387	0.115
3	0.881	0.816	0.785	0.647	1.07	0.387	0.115
5	0.881	0.816	0.785	0.647	1.07	0.387	0.115
7	0.881	0.816	0.785	0.647	1.07	0.387	0.115

この表14は、塩酸デラブリルの5%アラビアゴム水溶液をラットに投与した場合、0.25時間に速やかに消失しているのに対し、本発明の細粒剤は溶出速度に応じた持続した血中濃度を示すことが分る。

実施例27

ステアリン酸モノ(テトラ)グリセリド8 g(日本薬品(株)製: MS-310)、ステアリン酸ベンタ(テトラ)グリセリド3.2 g(日本薬品(株)製: PS-310)およびステアリン酸トリ(テトラ)グリセリド4.0 g(日本薬品(株)製: TS-310)を加温、融解し、70°Cに調整し、塩酸デラブリル2.0 gを投入して30分間搅拌し分散させた。実施例1と同様にして42/60メッシュの細粒剤を得た。

実施例28

実施例27で得られた細粒25.0 gを流動層乾燥機(FD-3.S: 富士産業)に入れ吸気温度45°C、品温35°Cにコントロールし、ヒドロキシプロピルセルロースの5%エタノール溶液を喷霧してコーティングしコーティング細粒剤を得た。

-45-

—328—

-46-

実施例 29

実施例 28 で得られたコーティング細粒剤 100 g, アビセル 90 g, カルボキシメチルセルロースナトリウム(FMC-旭化成工業(株): Ac-Di-Sol) 10 g, ステアリン酸マグネシウム 0.6 g を混合し、直径 10 mm の杵(平面)で 0.2 ton/cm² で打鍛して錠剤を得た。

実施例 27, 28 および 29 の細粒剤、コーティング細粒剤、錠剤からの塩酸デラブリルの溶出率を表 15 に示す。

表 15

溶出率(%)	時 間					
	1	2	3	4	5	6
実施例 27	56.9	83.3	89.8	89.9	89.2	90.6
実施例 28	51.5	78.4	89.2	92.6	93.1	92.5
実施例 29	62.9	85.9	89.5	91.0	91.9	92.5

この表 15 より、本発明のコーティングした細粒剤、コーティング細粒剤を打鍛した錠剤からの塩酸デラブリルの溶出はもとの細粒剤と変わらず、安定かつ持続した溶出を示すことが分る。

-47-

実施例 17 で得られた細粒剤を 1 号カプセルに充填してカプセル剤を得た。

実施例 32

実施例 18 で得られた細粒剤を直径 6 mm の杵(平面)で 0.1 ton/cm² で打鍛して錠剤を得た。

実施例 33

ステアリン酸ベンタ(テトラ)グリセリド(日本薬品(株)製: PS-310) 800 g, ステアリン酸モノ(テトラ)グリセリド(日本薬品(株)製: MS-310) 100 g, カフェイン 100 g を用いてディスクの回転数を 900 rpm とした以外は実施例 24 の(1)と同様にして、12/48 メッシュの顆粒を得た。

「発明の効果」

本発明の製剤は極めて安定な放出制御性を有しているので、医薬の投与回数をへらす、副作用を軽減する等が可能になる。

代理人 弁理士 岩田 弘

ほか 4 名

実施例 30

ステアリン酸ベンタ(テトラ)グリセリド(日本薬品(株)製: PS-310) 65.6 g, ステアリン酸モノ(テトラ)グリセリド(日本薬品(株)製: MS-310) 9.4 g を加温(90 °C), 融解し、塩酸デラブリル 25 g を投入し、70 °C に保って 30 分間攪拌し、分散させて、実施例 1 と同様にして 42/60 メッシュの球形の細粒剤を得た。得られた細粒剤を 40 °C 保存した時の II 液での塩酸デラブリルの溶出を表 16 に示す。

表 16

保存期間 \ 時間	1	2	3	4	5	6
	製造直後	38.4	57.1	74.3	83.2	85.7
40°C 10日	38.9	58.8	73.2	80.7	83.8	84.1
40°C 3.5ヶ月	35.8	53.2	66.2	74.5	79.0	81.7

この表 16 より、本発明の細粒剤は、長期の保存においても優れた放出制御性を有しており、極めて安定な放出制御性製剤であることが分る。

実施例 31

-48-

-49-